

Frieder W. Lichtenthaler, Gerd Bambach¹⁾ und Ulrich Scheidegger²⁾

Nucleoside, VII³⁾

Synthese und Konformation von 1-[3-Amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-uracil

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 30. August 1968)

■
Pentaacetyl-3-amino-3-desoxy- α -D-galaktopyranose (**1**) gibt mit 40proz. HBr/Eisessig in 1.5 Stdn. ausschließlich das 1-Bromid, aber in 12 Stdn. ein Gemisch der 1-Brom- und 1.6-Dibrom-Verbindungen. Entsprechend wird bei anschließender Hilbert-Johnson-Reaktion das Äthoxypyrimidinon-Nucleosid **2** oder ein Gemisch von **2** und dem 6-Brom-Derivat **6** erhalten. Saure Hydrolyse überführt **2** in 1-[3-Amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-uracil, das als Hydrochlorid (**3**), *N*-Acetat (**4**) und Tetraacetat (**5**) charakterisiert wurde. — Konfiguration und Konformation der Verbindungen folgen eindeutig aus den NMR-Spektren.

■
Vor kurzem beschrieben *Watanabe* und *Fox*⁴⁾ die Synthese von 1-[3-Amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-uracil-hydrochlorid auf zwei unabhängigen Wegen, und zwar ausgehend von 1-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-glucopyranosyl]-uracil in einer achtstufigen Reaktionsfolge (Gesamtausb. 1%), sowie durch Säulentrennung des aus Uridin durch Perjodatoxydation, Nitromethan-Cyclisierung und Hydrierung erhaltenen 3'-Amino-hexosyl-uracil-Gemisches (Gesamtausb. 2%). Beide Wege ergaben eine nadelförmig kristallisierende Substanz vom Schmp. 234° und $[\alpha]_D^{25}$: +67° (Wasser)⁴⁾, die des weiteren durch das Tetraacetat und dessen 5.6-Dihydro-Derivat⁵⁾ charakterisiert wurde.

Uns erschien die Zuordnung der 3-aminogalakto-Konfiguration zu diesen Verbindungen fraglich, und zwar vornehmlich auf Grund der mitgeteilten⁵⁾ NMR-Daten. Beide Tetraacetate geben in DMSO-d₆ keine Acetyl-Signale unterhalb τ 8. Die für eine galakto-Verbindung zu fordernde axiale Acetoxy-Gruppe an C-4' sollte aber ein 3H-Signal um τ 7.80 liefern, wie es für eine Reihe analoger Purin-Nucleoside

1) Aus der Diplomarb. *G. Bambach*, Techn. Hochschule Darmstadt 1968.

2) Research Laboratory, Varian AG, Zürich, Schweiz.

3) VI. Mitteil.: *F. W. Lichtenthaler*, *P. Emig* und *D. Bommer*, Chem. Ber. 102, 971 (1969), vorstehend.

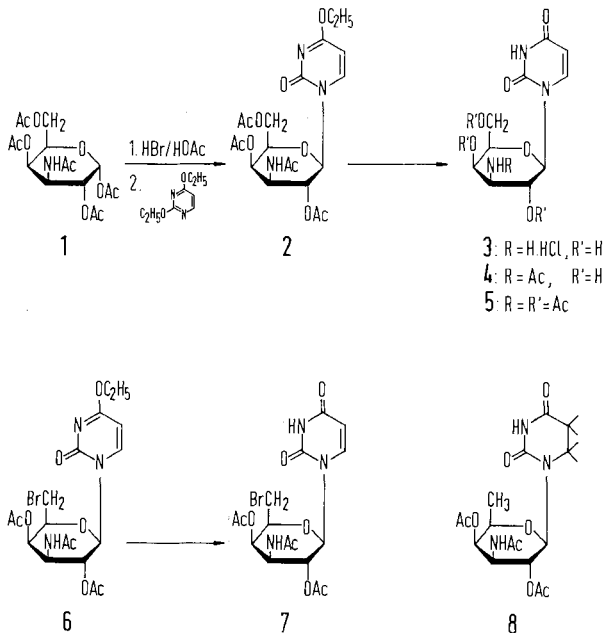
4) *K. A. Watanabe* und *J. J. Fox*, J. org. Chemistry 31, 211 (1966).

5) *R. J. Cushley*, *K. A. Watanabe* und *J. J. Fox*, J. Amer. chem. Soc. 89, 394 (1967).

(4'-OAc bei τ 7.75—7.83^{3,6,7)} sowie insbesondere für 1-[Tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopyranosyl]-uracil und dessen 5,6-Dihydro-Derivat (4'-OAc bei τ 7.80 bzw. 7.85⁵⁾) gefunden wird. Zur Klärung dieser Unstimmigkeiten entschieden wir uns für eine eindeutige Synthese von 1-[3-Amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-uracil.

Das Pentaacetat **1** der 3-Amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranose⁸⁾ geht bei Behandlung mit 40proz. HBr/Eisessig (1.5 Stdn., 25°) und anschließender Umsetzung mit 2,4-Diäthoxy-pyrimidin glatt (51 %) in das Nucleosid-tetraacetat **2** über, dessen Konstitution aus den UV- ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$ 275 nm) und NMR-Daten (9 Hz-Dublett bei τ 3.91 für das anomere Proton, Acetyl-Resonanzen⁹⁾ bei τ 7.82, 8.02, 8.12 und 8.22 in DMSO-d₆) eindeutig hervorgeht.

Wird die Behandlung von **1** mit HBr/Eisessig auf 12 Stdn. ausgedehnt, erhält man nach Umsetzung mit 2,4-Diäthoxy-pyrimidin ein 3 : 2-Gemisch von **2** und dem 6'-Brom-6'-desoxy-Nucleosid **6**, bedingt durch die bei Galaktose-Derivaten überaus leicht verlaufende¹⁰⁾ Weiterbromierung des primär gebildeten 3-Acetamino-2,4,6-tri-*O*-acetyl-D-galaktosylbromids zur 1,6-Dibrom-Verbindung. Durch fraktionierte Kristallisation aus Isopropylalkohol kann **6** partiell (16 %) aus dem Gemisch abgetrennt und durch das bei Behandlung mit methanolischer Salzsäure und anschließende Acetylierung erhaltene Triacetyl-uracil-Derivat **7** weiter charakterisiert werden. Der Versuch, in **6** das Halogen reaktiv zu entfernen (Raney-Nickel/H₂), führt überraschenderweise nicht zu dem entsprechenden 6'-Desoxy-Nucleosid;



6) F. W. Lichtenhaler, T. Nakagawa und J. Yoshimura, Chem. Ber. **100**, 1833 (1967).

7) F. W. Lichtenhaler und H. P. Albrecht, Chem. Ber. **102**, 964 (1969).

8) H. H. Baer und F. Kienzle, Canad. J. Chem. **41**, 1606 (1963).

9) F. W. Lichtenhaler, G. Bambach und P. Emig, Chem. Ber. **102**, 994 (1969), nachstehend.

10) H. H. Schlubach und V. Prochownik, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2298 (1930); H. H. Schlubach und E. Wagenitz, ebenda **65**, 304 (1932).

vielmehr treten neben der Enthaloxygenierung tiefgreifende Änderungen an der Nucleobase ein. Aus dem entstehenden Gemisch ließ sich bisher nur 1-[3-Acetamino-2.4-di-*O*-acetyl-3.6-dideoxy- β -D-galaktopyranosyl]-5.6-dihydro-uracil (**8**) in mäßiger Ausbeute (23%) isolieren.

Das Tetraacetat **2** geht in methanolischer Salzsäure unter Hydrolyse der *O*-Äthyl- und *O*-Acetyl-Gruppen in 1-[3-Acetamino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-uracil (**4**) über, während mit heißer wäßriger Salzsäure aus **2** und **4** das Hydrochlorid **3** erhalten wird. Zur eindeutigen Charakterisierung dieser Verbindungen eignet sich am besten das gutkristallisierte Tetraacetat **5**.

Die 3-aminogalacto-Konfiguration der Produkte **2–5** ergibt sich aus dem Syntheseweg¹¹⁾, aus der relativ guten Übereinstimmung¹²⁾ der molekularen Drehwerte von **5** ($[M]_D = +15500^\circ$) und 1-[Tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopyranosyl]-uracil ($[M]_D = +13400^\circ$), sowie insbesondere aus der eingehenden, bei 100 MHz durchgeführten Konformationsanalyse von **1** und **5** (s. unten).

Der Vergleich der physikalischen Daten der Verbindungen **3** und **5** mit den von Fox et al.^{4,5)} angegebenen zeigt im Falle des Hydrochlorids **3** (Schmp. 225°, Zers., und $[\alpha]_D^{25}$: +71° gegenüber Schmp. 234° (eff.) und $[\alpha]_D$: +67°) eine weitgehende Übereinstimmung. Dagegen unterscheiden sich die für das Tetraacetat **5** gefundenen Werte (Schmp. 156°; NMR: COCH₃ bei τ 7.84, 8.02, 8.09 und 8.23 gegenüber 189–192°, Zers., und COCH₃ bei τ 8.02 (2), 8.10 und 8.23) beträchtlich. Da das von uns dargestellte Tetraacetat **5** hinsichtlich Konstitution und Konformation eindeutig gesichert ist, kann die von Fox et al.⁵⁾ beschriebene, als **5** angesehene Verbindung keine galacto-Konfiguration besitzen. Entsprechend müssen die Konfigurationen des 5.6-Dihydro-Derivates sowie die anhand der Acetyl-Resonanzen vorgenommene Deutung der Anisotropie-Effekte⁵⁾ korrigiert werden.

Konformationsanalyse von **1** und **5**

Im Gegensatz zu α -D- und β -D-Galaktose-pentaacetat¹³⁾ sowie einer Reihe weiterer galacto-Derivate^{14,15)}, deren Ring-CH-Aufspaltung nicht mehr nach 1. Ordnung interpretiert werden kann, sind im Falle des 3-Amino-3-desoxy- α -D-galaktose-pentaacetats (**1**) die Protonen an C-1 bis C-4 in idealer Weise aufgespalten (Zuordnung und Kopplungskonstanten s. Abbild. 1). H⁵ bildet mit den beiden H⁶ ein ABX-System¹⁶⁾, und zwar für den X-Teil ein 1:2:1-Triplett bei τ 5.66, dessen Linien durch Kopplung mit H⁴ (1.2 Hz) verbreitert sind, entsprechend für die Methylen-

¹¹⁾ Zum Verlauf der Hilbert-Johnson-Reaktion vgl. J. J. Fox und J. Wempfen, *Advances Carbohydrate Chem.* **14**, 283 (1959).

¹²⁾ Bei Polyacetyl-pyranosiden werden bei Ersatz einer Acetoxy- durch eine Acetamino-Gruppe keine signifikanten Änderungen des molekularen Drehwertes beobachtet, vgl. F. W. Lichtenthaler und H. K. Yahya, *Chem. Ber.* **100**, 2393 (1967), und weitere, dort angegebene Literatur.

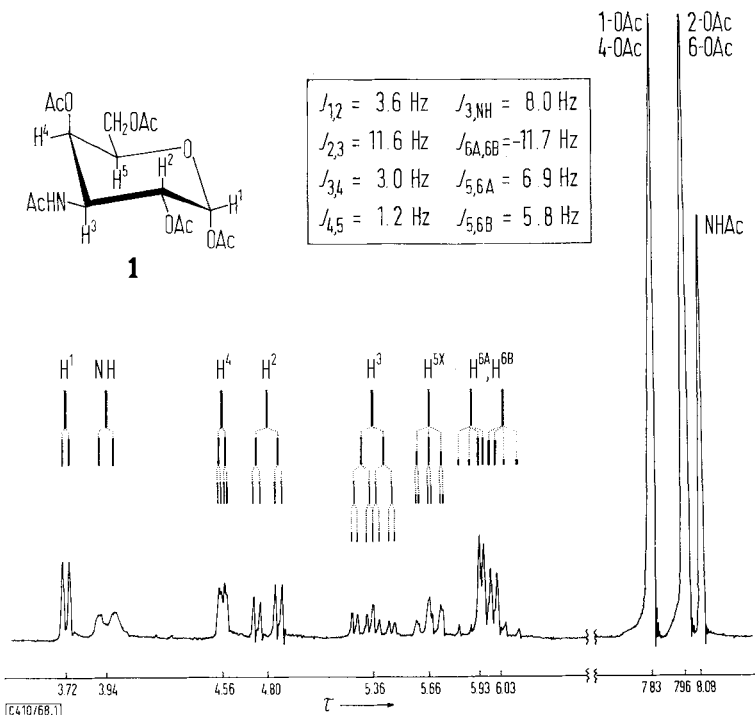
¹³⁾ R. U. Lemieux und J. D. Stevens, *Canad. J. Chem.* **43**, 2061 (1965).

¹⁴⁾ H. Libert, I. Schuster und L. Schmid, *Chem. Ber.* **101**, 1902 (1968).

¹⁵⁾ W. Sibral, H. Libert und L. Schmid, *Mh. Chem.* **99**, 884 (1968).

¹⁶⁾ Im Falle von Methyl-2.3.4.6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopyranosid wurde auf Grund des Aufspaltungsmodus von H¹ und H⁵ eine Fernkopplung $J_{1,5} = 1.1$ Hz beschrieben¹⁴⁾. Die beobachtete Feinaufspaltung ist jedoch offensichtlich auf virtuelle Fernkopplung¹⁷⁾ zurückzuführen, die bei $J_{2,3} = 10.5$ Hz und $\delta_3 - \delta_2 = 0.2$ ppm zu erwarten ist¹³⁾. In Übereinstimmung damit zeigen **1** und **5** bei 100 MHz scharfe H¹-Dubletts.

¹⁷⁾ J. J. Musher und E. J. Corey, *Tetrahedron [London]* **18**, 791 (1962).



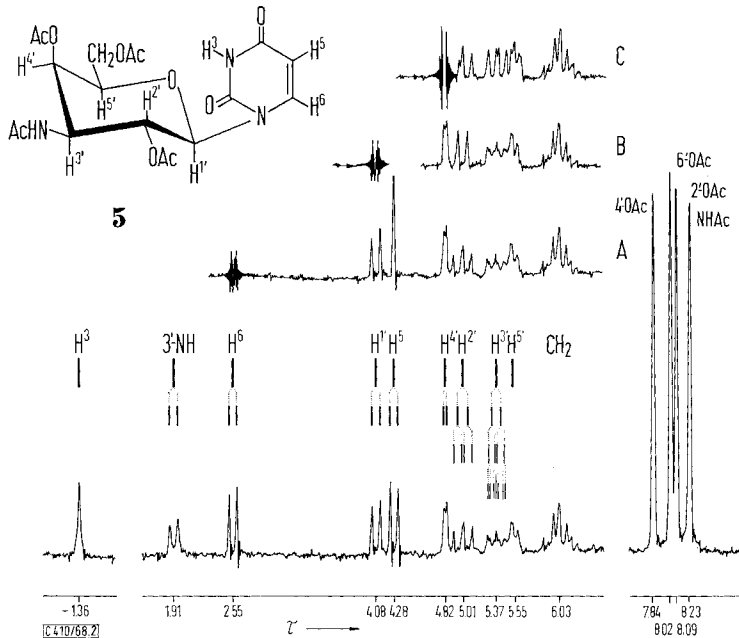
Abbild. 1. 100 MHz-Spektrum in CDCl_3 von 3-Acetylamino-1,2,4,6-tetra-*O*-acetyl-3-deoxy- α -D-galaktopyranose (**1**)

Protonen (AB-Teil) zwei sich überlagernde Quartetts, aus deren Abständen $J_{AB} = -11.7$ Hz und $J/\delta = 0.78$ entnommen werden können¹⁸⁾. Aus diesen Befunden sowie aus dem Auftreten von Signalen¹⁹⁾ für zwei axiale Acetoxygruppen (τ 7.83) und einen äquatorialen Acetamino-Rest (τ 8.08) ergibt sich eindeutig die C1-Konformation von **1**.

Für eine am C-Atom 1 durch einen Uracyl-Rest β -substituierte 3-Amino-galaktose sollte auf Grund der konformationsstabilisierenden Wirkung der Nucleobase die C1-Konformation des Pyranose-Ringes noch weiter stabilisiert sein, so daß — mit Ausnahme der Kopplungen am anomeren Zentrum — ein analoger Aufspaltungsmodus für die Ring-Protonen zu erwarten ist. Wie aus dem für **5** erhaltenen NMR-Spektrum (Abbild. 2) hervorgeht, sind die für die Methin-Protonen erhaltenen Multipletts nur unter dieser Voraussetzung interpretierbar: 9-Hz-Dublett für $\text{H}^{1'}$ bei τ 4.08 — die exakte Zuordnung ergab sich eindeutig aus Doppelresonanz-Experimenten (Abbild. 2, Ausschnitte A und B) —, bei τ 4.82 für $\text{H}^{4'}$ ein auf Grund der Kopplungskonstanten ($J_{3',4'} = 3.0$, $J_{4',5'} \sim 1$ Hz) nicht voll aufgelöstes Multiplett sowie $\text{H}^{2'}$ als Quartett (τ 5.01) mit $J_{1',2'} = 9.0$ und $J_{2',3'} = 10.5$ Hz. $\text{H}^{3'}$ gibt zusammen mit $\text{H}^{5'}$ (als X-Teil eines ABX-Systems) ein Multiplett um τ 5.45, in dem die für $\text{H}^{3'}$ zu erwartenden

¹⁸⁾ K. B. Wiberg und B. J. Nist, *The Interpretation of NMR-Spectra*, S. 21, W. A. Benjamin, New York 1962.

¹⁹⁾ F. W. Lichtenhaler und P. Emig, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 577.



Abbild. 2. 100 MHz-Spektrum in DMSO- d_6 und Spinentkopplung (Ausschnitt) von 1-[3-Acetylamino-2,4,6-tri-*O*-acetyl- β -D-galaktopyranosyl]-uracil (5)

Kopplungen jedoch durch Doppelresonanz (vgl. Abbild. 2, Ausschnitt C; Einstrahlen der Resonanzfrequenz von $H^{4'}$ vereinfacht das $H^{3'}$ -Multiplett zu einem Quartett) eruiert werden können. Die damit bereits bewiesene Konstitution und Konformation von **5** wird weiter gestützt durch die chemischen Verschiebungen der Acetyl-Resonanzen einer axialen Acetoxy- (τ 7.84) und einer äquatorialen Acetamino-Gruppe (τ 8.23)⁹⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung, der Dr. Carl Duisberg-Stiftung für die Gewährung eines Stipendiums (an G. B.).

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem elektrisch beheizten Bock-Monoscop bestimmt und sind nicht korrigiert. Zur Messung der Drehwerte diente ein Zeiss Polarimeter LEP N1, für die Aufnahme der Spektren die Geräte Perkin-Elmer 125, Varian A 60 bzw. HA-100.

3-Acetamino-1.2.4.6-tetra-*O*-acetyl-3-desoxy- α -D-galaktopyranose (**1**): 9.50 g (44.1 mMol) 3-Amino-3-desoxy- α -D-galaktose-hydrochlorid⁸⁾ in 150 ccm Pyridin/Acetanhydrid (3 : 2) wurden über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen und sodann i. Hochvak. zu einem gelben Sirup eingedampft. Mehrmaliges Nachdampfen mit Wasser ergab eine Kristallmasse, die abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wurde: 8.50 g (50%) farblose, längliche Prismen. Schmp. 181–182°; $[\alpha]_D^{25}$: +119° ($c = 1$, in $CHCl_3$).

NMR: a) 100 MHz in $CDCl_3$; vgl. Abbild. 1. b) 60 MHz in DMSO- d_6 : τ 1.93 (1H-d mit $J = 8.0$ Hz, NH); 3.78 (1H-d mit $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H¹); 4.72 1H-q mit $J_{3,4} = 3.5$ und $J_{4,5}$

= 1.5 Hz, H⁴); 5.02 (1H-q mit $J_{1,2} = 3.5$ und $J_{2,3} = 11.5$ Hz, H²); 5.57 (1H-sept. als X-Teil eines ABX-Systems, H⁵); um 6.0 (2H-m als AB-Teil eines ABX-Systems, 6-CH₂); 7.85 und 7.87 (zwei 3H-s, 1- und 4-OAc); 8.03 (6H-s, 2- und 6-OAc); 8.23 (3H-s, NHAc).

C₁₆H₂₃NO₁₀ (389.4) Ber. C 49.35 H 5.95 N 3.60 Gef. C 49.44 H 5.95 N 3.52

4-Äthoxy-1-[3-acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy-β-D-galaktopyranosyl]-1.2-dihydropyrimidinon-(2) (2): 2.75 g (9.5 mMol) **1** wurden mit 30 ccm *HBr/Eisessig* (40%) 1.5 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Die gelbliche Lösung wurde in 400 ccm Chloroform aufgenommen und durch je zweimaliges Waschen mit Wasser (5°), gesättigte NaHCO₃-Lösung und nochmals Wasser neutralisiert. Zur Trocknung wurde 15 Min. mit Na₂SO₄ kräftig gerührt, abgesaugt, das Filtrat mit 2.4-Diäthoxy-pyrimidin²⁰⁾ (8.00 g; 5 Moläquivv.) versetzt und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Danach wurde i. Vak. 15 Stdn. bei 65° (Badtemp.) gehalten, wobei das gebildete Äthylbromid überdestilliert. Das gelbe Gemisch wurde sodann mit Äther versetzt, der amorphe Niederschlag abgesaugt und aus Isopropylalkohol umkristallisiert: 2.24 g (51%) farblose Nadeln. Schmp. 195°; $[\alpha]_D^{25}$: +87° ($c = 1$, in CHCl₃) bzw. +80° ($c = 1$, in Methanol); UV (Methanol): λ_{\max} 275 nm.

NMR: a) in CDCl₃: τ 2.46 und 4.05 (zwei 1H-d mit $J = 7.5$ Hz, H⁶ und H⁵); 3.84 (1H-d mit $J_{1',2'} = 9$ Hz, H^{1'}); 4.20 (1H-d mit $J = 8$ Hz, NH); 4.52 (1H-q mit $J_{3',4'} = 3$ und $J_{4',5'} = 1$ Hz, H^{4'}); 4.90 (1H-t mit $J_{1',2'} = 9$ und $J_{2',3'} = 10$ Hz, H^{2'}); 5.41 (1H-sept. mit $J_{2',3'} = 10$, $J_{3',4'} = 3$ und $J_{3',NH} = 8$ Hz, H^{3'}); 5.88 (3H-m, ABX-System von H^{5'} und 6'-CH₂); 5.55 und 8.64 (2H-q bzw. 3H-t mit $J = 7$ Hz, CH₃CH₂); 7.80 (3H-s, 4'-OAc); 7.97 und 8.00 (zwei 3H-s, 2'- und 6'-OAc); 8.08 (3H-s, NHAc).

b) in DMSO-d₆: τ 1.95 (1H-d mit $J = 8$ Hz, NH); 3.91 (1H-d mit $J = 9$ Hz, H^{1'}); 4.78 (1H-q mit $J = 3$ und 1 Hz, H^{4'}); die restlichen Ring-CH liefern Multipletts analog wie in CDCl₃; Acetyl-Resonanzen bei τ 7.82, 8.02, 8.12 und 8.22.

C₂₀H₂₇N₃O₁₀ (469.4) Ber. C 51.17 H 5.80 N 8.95 Gef. C 51.09 H 5.84 N 8.91

1-[3-Acetamino-3-desoxy-β-D-galaktopyranosyl]-uracil (4): 1.87 g (4 mMol) **2** in 60 ccm Methanol wurden mit 10 ccm 30proz. methanol. Salzsäure 2 Tage im Dunkeln bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft und mehrmals mit Methanol nachgedampft. Behandeln des Rückstandes mit Kohle in Methanol ergab einen chromatographisch²¹⁾ einheitlichen, amorphen Rückstand, der aus den üblichen Lösungsmitteln nicht kristallisierte: 0.86 g (68%); Zers.-P. ab 220°; $[\alpha]_D^{25}$: +43° ($c = 1$, in Methanol); UV (Methanol): λ_{\max} 258 nm.

NMR (D₂O): τ 2.16 und 4.04 (zwei 1H-d mit $J = 8$ Hz, H⁶ und H⁵); 4.32 (1H-d mit $J_{1',2'} = 9$ Hz, H^{1'}); 7.93 (3H-s, NHAc).

C₁₂H₁₇N₃O₇ (315.3) Ber. C 45.71 H 5.44 N 13.33 Gef. C 45.65 H 5.30 N 13.09

1-[3-Acetamino-2.4.6-tri-O-acetyl-3-desoxy-β-D-galaktopyranosyl]-uracil (5): 480 mg (1.5 mMol) *N*-Acetat **4**, in 20 ccm Pyridin/Acetanhydrid (2 : 1) suspendiert, wurden über Nacht bei Raumtemp. gerührt und i. Hochvak. zur Trockne eingedampft. Wiederholtes Nachdampfen mit Wasser lieferte eine kristalline Masse, die abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert wurde: 420 mg (63%) farblose Oktaeder; Schmp. 156°; $[\alpha]_D^{25}$: +35° ($c = 1$, in Methanol); UV (Methanol): λ_{\max} 255 nm. NMR (DMSO-d₆): vgl. Abbild. 2.

C₁₈H₂₃N₃O₁₀ (441.4) Ber. C 48.98 H 5.25 N 9.52 Gef. C 48.76 H 5.16 N 9.49

²⁰⁾ C. C. Bhat und H. R. Munson, *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry* **1**, 83 (1968).

²¹⁾ Die Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Kieselgel PF₂₅₄ (Merck); Schichtdicke 0.2 mm; Nachweis durch UV-Licht. Laufmittel: Essigester/Äthanol/Wasser (20 : 2 : 1 bzw. 5 : 2 : 1).

1-[3-Amino-3-desoxy- β -D-galaktopyranosyl]-uracil-hydrochlorid (3): 210 mg (0.47 mMol) **5** wurden in 10 ccm 4*n* HCl 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und sodann i. Vak. zur Trockne eingedampft. Wiederholtes Nachdampfen mit Wasser ergab einen Sirup, der sich bei Behandeln mit Äthanol verfestigte; aus Methanol 85 mg (58%) (nach Trocknen über P₄O₁₀ i. Hochvak. bei 90°); Zers.-P. 225°; $[\alpha]_D^{25}$: +71° (*c* = 1, in Wasser); UV (Methanol): λ_{\max} 258 nm.

NMR (D₂O): 9 Hz-d für H^{1'} bei τ 4.31.

C₁₀H₁₆N₃O₆Cl (309.7) Ber. C 38.80 H 5.21 N 13.58 Gef. C 38.69 H 5.19 N 13.47

4-Äthoxy-1-[6-brom-3-acetamino-2.4-di-O-acetyl-3.6-didesoxy- β -D-galaktopyranosyl]-1.2-dihydro-pyrimidinon-(2) (6): 7.53 g (19.3 mMol) **1** wurden mit 60 ccm 40proz. HBr/Eisessig über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen, wie für **2** beschrieben aufgearbeitet und mit 2.4-Diäthoxy-pyrimidin (15.0 g, 5 Moläquiv.) umgesetzt. Nach Abziehen des gebildeten Äthylbromids wurde ein gelber, sirupöser Rückstand erhalten, der unter starkem Rühren in Äther suspendiert wurde. Der sich langsam ausbildende, flockige Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen: 6 g Rohprodukt (**2** + **6**). Fraktionierte Kristallisation aus Isopropylalkohol, die dünnschichtchromatographisch²¹⁾ verfolgt wurde, ergab 1.51 g **6** (16%, bez. auf **1**) als farblose Nadeln vom Schmp. 194°; $[\alpha]_D^{25}$: +83° (*c* = 1, in CHCl₃) bzw. 80° (*c* = 1, in Methanol); UV (Methanol): λ_{\max} 275 nm.

NMR: a) in CDCl₃: τ 2.44 und 4.02 (zwei 1 H-d mit *J* = 8 Hz, H⁶ und H⁵); 3.81 (1 H-d mit *J* = 9 Hz, H^{1'}); 3.90 (1 H-d mit *J* = 8 Hz, NH); 4.41 (1 H-q mit *J* = 3 und 1 Hz, H^{4'}); 4.87 (1 H-q mit *J*_{1',2'} = 9 und *J*_{2',3'} = 11 Hz, H^{2'}); 5.2–5.9 (4 H-m, H^{3'}, H^{5'} und Äthyl-CH₂); 6.68 (2 H-d mit *J* = 7 Hz, CH₂Br); 7.77 (3 H-s, 4'-OAc); 7.99 (3 H-s, 2'-OAc); 8.07 (3 H-s, NHAc); 8.64 (3 H-t mit *J* = 7 Hz, Äthyl-CH₃).

b) in DMSO-d₆: Bis auf NH (9 Hz-d bei τ 1.93) analog wie in CDCl₃ mit geringfügigen Verschiebungen; Acetyl-Resonanzen: 7.80, 8.11 und 8.21.

C₁₈H₂₄BrN₃O₈ (490.3) Ber. C 44.09 H 4.93 Br 16.30 N 8.56
Gef. C 44.00 H 4.95 Br 16.10 N 8.57

1-[6-Brom-3-acetamino-2.4-di-O-acetyl-3.6-didesoxy- β -D-galaktopyranosyl]-uracil (7): 400 mg (0.82 mMol) **6** in 20 ccm Methanol wurden mit 5 ccm 30proz. methanol. Salzsäure 2 Tage bei Raumtemp. stehengelassen. Danach wurde i. Vak. eingeengt, mehrmals mit Methanol nachgedampft und mit Kohle in Methanol behandelt. Der amorphe Rückstand wurde über P₄O₁₀ i. Hochvak. (60°) getrocknet, in 10 ccm Pyridin/Acetanhydrid (2:1) über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen und das Gemisch i. Hochvak. zur Trockne eingeengt. Mehrmaliges Nachdampfen mit Wasser und Behandeln einer methanol. Lösung mit Kohle ergab einen farblosen, chromatographisch²¹⁾ einheitlichen, amorphen Rückstand, der nach längerem Stehenlassen in wäßr. Lösung (2 Wochen) kristallisierte: 160 mg (43%) farblose Kristalle vom Schmp. 163°; $[\alpha]_D^{25}$: +37° (*c* = 1, in Methanol).

NMR (DMSO-d₆): τ 1.97 (1 H-d mit *J* = 9 Hz, 3'-NH); 2.57 und 4.24 (zwei 1 H-d mit *J* = 8 Hz, H⁶ und H⁵); 4.07 (1 H-d mit *J* = 9 Hz, H^{1'}); 4.7–5.8 (4 H-m, H^{2'}–H^{5'}); 6.58 (2 H-d mit *J* = 7 Hz, CH₂Br); 7.82 (3 H-s, 4'-OAc); 8.08 (3 H-s, 2'-OAc); 8.23 (3 H-s, NHAc).

C₁₆H₂₀BrN₃O₈ (462.3) Ber. C 41.57 H 4.36 N 9.09 Gef. C 41.50 H 4.34 N 8.91

1-[3-Acetamino-2.4-di-O-acetyl-3.6-didesoxy- β -D-galaktopyranosyl]-5.6-dihydro-uracil (8): 490 mg (1 mMol) **6** in 30 ccm Wasser wurden über 1.5 ccm Raney-Nickel T 4²²⁾ in Gegenwart von schwach basischem Ionenaustauscher („Merck II“) 12 Stdn. hydriert. Sodann wurde der

²²⁾ S. Nishimura, Bull. chem. Soc. Japan **32**, 61 (1959).

Katalysator entfernt, mit Methanol gewaschen, und die vereinigten Filtrate wurden i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde schichtchromatographisch gereinigt (2 Platten, 40×20 cm, 1.5 mm mit Kieselgel PF₂₅₄ beschichtet, Entwicklung mit Essigester/Äthanol/Wasser 20 : 2 : 1, Methanol-Elution der Zone mit R_F 0.4). Eindampfen des Eluats i. Vak. ergab ein amorphes, chromatographisch²¹⁾ einheitliches Produkt: 94 mg (23%); $[\alpha]_D^{23}$: $+29^\circ$ ($c = 1$, in CHCl_3); keine UV-Absorption um 255 nm.

NMR: a) in CDCl_3 : τ 1.45 (1 H-s, 3-NH); 3.83 (1 H-d mit $J = 8$ Hz, 3'-NH); 4.32 (1 H-d mit $J = 9$ Hz, H^{1'}); 4.76 (1 H-m mit 6 Hz Halbwertsbreite, H^{4'}); 4.92 (1 H-t mit $J = 10$ Hz, H^{2'}); 4.42 (1 H-m, H^{3'}); 5.97 (1 H-m, H^{5'}); 6.49 und 7.37 (zwei 2H-t mit $J = 6$ Hz, 5- und 6-CH₂); 7.80 (3 H-s, 4'-OAc); 7.95 (3 H-s, 2'-OAc); 8.08 (3 H-s, NHAc); 8.87 (3 H-d mit $J = 6$ Hz, 6'-CH₃).

b) in DMSO-d_6 : τ -0.27 (1 H-s, 3-NH); 2.01 (1 H-d mit $J = 8$ Hz, 3'-NH); 4.43 (1 H-d mit $J = 9$ Hz, H^{1'}); 7.84, 8.04 und 8.22 (drei 3H-s, 4', 2'- OAc und NHAc); 8.98 (3 H-d mit $J = 7$ Hz, 6'-CH₃).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_8$ (385.4) Ber. C 49.86 H 6.02 N 10.90 Gef. C 50.01 H 6.04 N 10.75

[410/68]